

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-126848

(43)Date of publication of application : 15.05.1990

(51)Int.Cl.

A61F 7/00

A61B 17/22

A61B 17/36

(21)Application number : 01-166653

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 30.06.1989

(72)Inventor : UMEMURA SHINICHIRO  
YUMITA NAGAHIKO  
UMEMURA KOSHIRO  
KATAKURA KAGEYOSHI

(30)Priority

Priority number : 36316251

Priority date : 01.07.1988

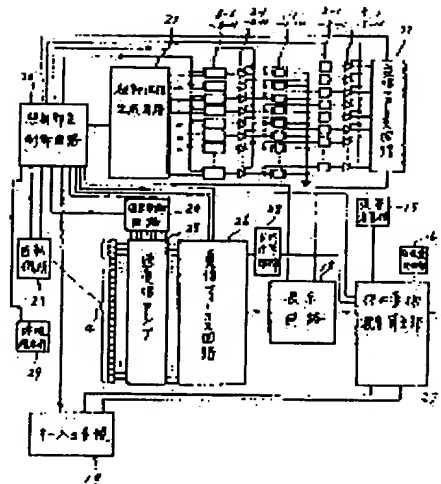
Priority country : JP

## (54) ULTRASONIC THERAPY DEVICE

(57)Abstract:

PURPOSE: To realize an effective remedy for cancer with little side effect by forming a sound field where converging ultrasonic waves are continuously radiated for a proper length of time or plural kinds of converging fields are switched and radiated in a short time to perform generation or collapse of cavitation effectively as well as selectively.

CONSTITUTION: Information on ultrasonic wave irradiation remedy strategy is inputted by means of key input means 19 to the main control circuit 20 of a radiation portion and in accordance with the information a radiation focus/code signal for defining the focus area position and the sound pressure distributing form of an irradiation sound field is delivered from the main control circuit 20 of the irradiation portion to a drive phase generating circuit 21, and the drive phase of each of irradiation transducer elements is delivered to an drive signal generating circuit 6-1W6-N. The drive signal generated is provided to an element driving circuit 2-1W2-N to drive each irradiation transducer element 1-1W1-N. The width of drive is controlled also by signals directly delivered from the main control circuit 20 of the irradiation portion, and operation is performed simply as well as certainly for varying intensity without varying the focus of irradiation, or, should abnormality occur, for urgently stopping irradiation of ultrasonicwaves.



BEST AVAILABLE COPY

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2741907号

(45) 発行日 平成10年(1998) 4月22日

(24) 登録日 平成10年(1998) 1月30日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 F 7/00	3 2 2	A 6 1 F 7/00 3 2 2
A 6 1 B 17/22	3 3 0	A 6 1 B 17/22 3 3 0
17/36	3 3 0	17/36 3 3 0

請求項の数24(全 18 頁)

(21) 出願番号	特願平1-166653	(73) 特許権者	999999999 株式会社日立製作所 東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地
(22) 出願日	平成1年(1989) 6月30日	(72) 発明者	梅村 晋一郎 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
(65) 公開番号	特開平2-126848	(72) 発明者	弓田 長彦 東京都江東区亀戸7-29-2
(43) 公開日	平成2年(1990) 5月15日	(72) 発明者	梅村 甲子郎 神奈川県藤沢市鵠沼藤ヶ谷1-2-25
審査請求日	平成8年(1996) 6月21日	(72) 発明者	片倉 景義 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願昭63-162512	(74) 代理人	弁理士 小川 勝男 (外1名)
(32) 優先日	昭63(1988) 7月1日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	審査官	藤井 彰

(54) 【発明の名称】 治療用超音波装置

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 集束された超音波を生体の表面から生体内部の所望の部位に向けて断続的に照射する手段を有し、上記生体内に注入された光増感性物質もしくはキレート生成能を有する物質を上記超音波により局所的に抗癌活性化する治療用超音波装置。

【請求項2】 上記超音波の継続時間が0.01msecより長く10msecより短いことを特徴とする請求項1に記載の治療用超音波装置。

【請求項3】 焦点の位置または音圧分布形状が異なるが、焦点が互いに重なる領域を有する複数種類の収束超音波を、短時間に切り換えながら生体の表面から生体内部に照射する手段を有し、生体内に注入された薬剤の局所的活性化を行う治療用超音波装置。

【請求項4】 第3請求項記載の装置において、1つの種

2

類の収束超音波による照射の継続時間が0.01msecより長く10msecより短いことを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項5】 複数の素子が配列する電気音響変換手段と、前記素子の複数の組を交互にきりかえて使用し、もって焦点が重なり、かつ音圧分布形状が異なる複数モードの集束超音波が順次きりかえて照射されるよう前記電気音響変換手段を駆動する駆動手段とを備えた治療用超音波装置。

【請求項6】 第5請求項記載の装置において、変換器の1つの部分からの超音波照射の継続時間が0.1msecよりも短く、焦点における超音波の照射継続時間が上記継続時間より長いことを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項7】 複数の素子が配列する電気音響変換手段と、前記電気音響変換手段の素子の少なくとも一部を用いて、第1の集束超音波が生体内部に向けて照射される

よう前記電気音響変換手段を駆動する駆動手段と、前記第1の集束超音波により上記生体内に発生したキャビテーションの位置を検出する位置検出手段と、検出されたキャビテーションの位置に音圧極大を有する第2の集束超音波の発生のために上記駆動手段をきりかえる制御手段とを有する治療用超音波装置。

【請求項8】第7請求項記載の装置において、第2の超音波の周波数が、キャビテーション発生用の第1の超音波周波数よりも高いことを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項9】前記位置検出手段は、キャビテーションにより放射される前記第1の超音波の分調波成分もしくは高調波成分を受信してその放射位置を検出する超音波受信装置である第7請求項記載の治療用超音波装置。

【請求項10】第9請求項記載の装置において、キャビテーション検出のための超音波受信装置の中心周波数が第1の超音波の周波数の2倍またはそれ以上であることを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項11】第9請求項記載の装置において、キャビテーション検出のための超音波受信装置の中心周波数が第1の超音波の周波数の1/2倍またはそれ以下であることを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項12】第1請求項記載の装置において、超音波エコー像撮像手段をさらに有し、照射対象物の2次元または3次元エコー像と、単数または複数種類の治療用音場の照射エネルギー分布図と、検出されるキャビテーション位置とを対応する位置に重畳させ、それぞれ異なる色調により表示する手段を具備することを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項13】第1請求項記載の装置において、圧電セラミクスにより成る電気音響変換器と、軽金属より成る音響整合層とを有することを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項14】第13請求項記載の装置において、超音波照射面側が球面または円筒面の一部を成す凹面であり、背面側が多面体形状の凸面または平面である音響整合層を有し、背面の研磨平面に圧電セラミクス素子を接着したことを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項15】超音波照射により生体内において抗癌活性を発現する薬物の投与に関する情報を入力する手段と、それらの情報をもとに治療対象部位ならびにその周辺の超音波照射エネルギーを受ける各部位の薬物濃度を時間の関数として算出する手段と、算出した各濃度を表示する手段とを具備することを特徴とする超音波治療用装置。

【請求項16】第15請求項記載の装置において、上記薬物の薬剤名・投与時刻・投与量・投与方法と、患者の氏名・体重・身長・年齢・血中蛋白濃度と、治療対象部の臓器名・部位・腫瘍の種類情報をキー入力により受け

【請求項17】第16請求項記載の装置において、薬物の点滴投与量を実時間計測する手段と、上記薬物濃度を実時間に算出する手段とを具備することを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項18】第17請求項記載の装置において、点滴薬剤を圧送するポンプと、算出される上記薬物濃度に応じて圧送量を制御する手段とを具備することを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項19】第18請求項記載の装置において、患者の総血流量または局所血流量を実時間計測する手段と、上記薬物濃度を実時間に算出する手段とを具備することを特徴とする治療用超音波装置。

【請求項20】超音波照射により生体内において抗癌活性を発現する光増感性薬物もしくはその誘導体を主剤とする超音波治療効果増強剤。

【請求項21】前記光増感性薬物はキレート生成化合物である請求項20に記載の超音波治療効果増強剤。

【請求項22】前記光増感性薬物はポルフィリン系化合物である請求項20に記載の超音波治療効果増強剤。

【請求項23】前記光増感性薬物はアルキル化剤である超音波治療効果増強剤。

【請求項24】超音波照射により生体内において抗癌活性を発現するアスコルビン酸塩もしくはその誘導体を主剤とする超音波治療効果増強剤。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、悪性腫瘍等の治療に適する超音波癌治療装置、超音波による薬物活性化を利用する超音波結石溶解破砕治療装置、あるいは超音波化学反応促進装置などに

【従来の技術】

薬物を超音波照射により患部においてのみ活性化し、全身副作用を抑えながら、患部を選択的に治療しようとする従来の技術については、日本ハイパーサーミア誌3〔2〕(1987年)第175頁から第182頁に、それに関する研究論文が掲載されている。この公知文献では、実験用小動物の体表近くに人為的に移植し増殖させた癌組織を用い、投与薬物と超音波の非熱的作用との相乗効果による抗癌効果について記載されている。投与薬物としては、アドリアマイシンやダウノマイシンなど従来から制癌剤として知られているものを用い、超音波照射手段は治療時の腫瘍径よりひとまわり大きな拡がりをもつ平面波を発生するものを用いている。制癌剤投与のみの群ならびに超音波照射のみを群に対して、制癌剤投与後超音波照射を行なった群では、術後の腫瘍径の減少および生存期間の延長が有意であったと報告されている。

【発明が解決しようとする問題点】

上記従来技術をそのまま臨床応用しようとする、しかしながら、次に述べるいくつかの問題につきあたる。表在性の腫瘍だけでなく深部腫瘍をも治療対象とするに

は、深部方向に単純に減衰する平面波ではなく、より空間選択性の優れた超音波音場を形成する超音波照射手段が必要である。投与薬物に用いられている従来型の癌化学療法剤は、超音波照射によらなくてもある程度の活性を有し、超音波のあたっていない正常組織にも無視できない副作用をおよぼす恐れがある。また、治療効果が超音波照射時の治療対象部位における投与薬物濃度に強く依存するので、その薬物濃度の時間変化を治療担当者によく知らせることができなければ、担当者は効果的な治療計画を立てることができない。

本発明の目的は、これらの問題点を解決して、臨床において有用な治療用超音波照射装置と、その超音波照射により効果的に抗癌活性を発現する薬物、ならびに、薬物投与と超音波照射との連携を支援するシステムを提供し、効果的な癌治療を可能とすることにある。

〔問題点を解決するための手段〕

超音波による薬物の活性化にはキャビテーションの利用が有効であり、特にキャビテーション圧壊時にそのような活性化作用が得られる。本発明の超音波照射装置は、この点に着目し、収束する超音波を用いて空間の選択された領域においてキャビテーションの生成・圧壊を能率よく行なうことにより、より具体的に述べれば、本発明は、収束の超音波を適当な時間長で継続的に照射したり、焦点の位置または音圧分布形状が異なるが、焦域が互いに重なる領域を有する複数種類の収束音場を、短時間に切り換えながら超音波照射を行なうことにより、同一音場により継続的に超音波照射するのに比べてはるかに効率良くキャビテーションの生成・圧壊を行なわせる超音波照射装置を提案するものである。

本発明では、また、ポリフィリン系化合物やアルキル化剤に代表されるキレート生成化合物ならびにアスコルビン酸塩など、単独では抗癌効果を持たないか持っていないが、超音波照射により活性化して顕著な抗癌効果を発現する化合物ならびにその誘導体を主剤とする超音波治療効果増強剤を提案するものである。このような薬物は、超音波照射を受けない正常組織における副作用が全くなか、実質上無視し得るように用いることができるため、本発明の目的とする超音波照射を応用した効果的な癌治療にきわめて好適である。

本発明では、さらに、超音波照射により生体内において抗癌活性を発現する上記のような薬物の投与と治療対象の患者に関する情報を入力する手段と、それらの情報をもとに治療対象部位ならびにその周辺の超音波エネルギーを多少なりとも受ける各部位の薬物濃度を時間の関数として算出する手段と、算出した各濃度を表示する手段とを具備する装置を提案するものである。これにより、薬物投与と超音波照射との計画的な連携が容易となり、効果的な癌治療が支援される。

本発明の目的は、上記に提案された諸技術を有機的に組合せた総合システムにより達成される。

〔作用〕

強度が大きく波長の長い収束超音波を生体または気体の溶存する水に照射すると、焦点の付近にキャビテーションが生成される。焦点付近のなかでも、キャビテーションの生成されやすい正確な位置は、その大きさが微小な間は、音圧極大位置と一致するが、キャビテーションが照射超音波と同程度の周波数の超音波エコーにより検出できる大きさに成長してくると、音圧極大位置直近の長圧極小位置近傍に移動する。薬物活性化に有効なのはキャビテーションの圧壊であり、音圧極大近傍で生成・圧壊を繰り返す微小なキャビテーションは有効であるが、音圧極小近分において安定的となった比較的大きなキャビテーションは、もはや効果がなく、そればかりか超音波伝播特性を悪化させ、また、キャビテーション核となる溶存気体を周辺から集めてしまうので、隣接する音圧極大位置に本来生ずるべき有効なキャビテーションの生成をむしろ阻害する。

そこで、本発明の超音波照射装置は、第1の収束音場を用いた照射により生じたキャビテーションのうち、音圧極大をはずれた位置に成長して安定的となり、そのままでは薬物活性化に無効であるキャビテーションを、第2収束音場を用いた超音波照射により圧壊し、薬物活性効果を能率良く得ようとするものである。より具体的には、成長しすぎて安定的となったキャビテーションを超音波エコーにより検出し、検出したキャビテーション位置に音圧極大を持つ第2の収束音場によりキャビテーションを圧壊する。第2の収束音場形成手段に電子フォーカス機能を与え、目的位置に音圧極大を形成するまでに要する時間を極力短くする。また、超音波エコーによる検出手段を省略する場合でも、第1の収束音場の焦域と第2の収束音場の焦域とが、互いに重なる領域をもつよう音場設計をしておき、電子制御手段により、第1の収束音場から第2の収束音場へ短時間に切り換える照射を繰り返し行なえば、第1の収束音場の焦域内の周辺部や音圧ゼロ点の近傍に成長するキャビテーションを第2の収束音場の音圧極大により圧壊することができ、超音波照射による薬物活性化効果が得られる。

永年の研究により、発明者らは、光増感性をもちキレート生成能をもち化合物の一種のポリフィリン系化合物のひとつであるヘマト・ポリフィリンが、単独では、殺細胞効果を持たないにもかかわらず、超音波照射することにより活性化して、顕著な殺細胞効果を発現する事を見出した。研究をさらに進めていくと、この特性は、プロトポリフィリンなどポリフィリン系化合物の多くに共通のものであることが明らかになり、また、ポリフィリン系以外にもアルキル化剤など、ある種のキレート生成能をもつ化合物に同様の特性を示すものがあることが判ってきた。また、キレート生成能をもつ化合物とは本質的に構造が異なり、その作用機序も異なると考えられるが、アスコルビン酸塩も、超音波照射により活性化して

制癌効果を発現することが見出された。これらの薬物の多くは、単独では殺細胞効果を持たないため、超音波照射エネルギーを受けない領域において副作用を生ずることがなく、キャビテーションが頻繁に生成・圧壊する空間的に選択された部位においてのみ殺細胞効果を発現させることができる。加えて、ポルフィリン系化合物に関しては、薬物そのものに、正常組織より癌組織に集まりやすい性質があるため、きわめて選択性の高い局所制癌作用が得られる。

本発明の超音波超療計画支援システムは、超音波照射により生体内において抗癌活性を発現する上記のような薬物の投与に関する情報、すなわち、薬剤名、投与方法、患者の体重・投与量・投与時刻などの情報から、治療対象部位ならびにその周辺の超音波照射エネルギーを多少なりとも受ける各部位の薬物濃度予測値を、引用の公知文献177頁に記載の薬物動態理論に基づき時間の関数として自動算出して表示し、治療担当者が適切な超音波照射のタイミングを選んだ治療計画を立てられるように支援するものである。点滴により超音波照射中も薬物投与を行なう場合には、点滴量を実時間計測し、上記薬物濃度予測値も実時間に算出し直す。さらに、点滴薬剤を圧送するポンプを用いる場合には、上記の実時間算出された薬物濃度予測値と予定値との差に応じて圧送量を制御して治療に最適な薬物濃度を実現する。

#### 〔実施例〕

以下、本発明の実施例を第1図～第16図を用いて詳細に説明する。

薬物投与と超音波照射の連携を支援する機能を有する本発明の治療用超音波照射装置の一実施例の全体構成を第1図(a)に、この装置の表示の例を第1図(b)に、超音波アプリケーション部の構成を第2図および第3図に、薬物投与支援部の構成を第4図に示す。第1図

(a)においてキー入力手段19から超音波照射治療戦略に関する情報が照射部主制御回路20に入力され、それに基づいて、照射音場の焦点位置ならびに音圧分布形態を規定する照射フォーカス・コード信号が照射部主制御回路20から駆動位相生成回路21へ与えられ、生成された照射用トランスデューサ各素子を駆動位相は駆動信号生成回路6-1～6-N(Nはトランスデューサ独立素子総数)へ与えられ、生成された駆動信号は素子駆動回路2-1～2-Nへ与えられ、照射用トランスデューサ各素子1-1～1-Nが駆動される。駆動幅は照射部主制御回路20から直接与えられる信号によっても制御されるよう構成されており、照射フォーカスを変えずに強度を変化させたり、異常発生時に超音波照射を緊急停止する動作を確実かつ容易なものとしている。

照射用トランスデューサは、照射対象物中に発生するキャビテーション検出のための受信トランスデューサとしても動作する。トランスデューサ各素子1-1～1-Nにより受信された信号は、帯域除去フィルタ3-1～

3-Nにより照射信号帯域の成分が除かれた後、受信アンプ5-1～5-Nへ導かれて増幅されて、受信フォーカス回路22へ与えられる。照射用駆動回路の出力部には、駆動能率を向上させる目的で、駆動周波数 $f_0$ において素子容量とケーブル容量の和と共振する直列インダクタンスが入っているため、駆動回路の出力インピーダンスがシャントとなって受信感度を著しく阻害する恐れは小さい。受信アンプ5-1～5-Nは可変ゲインとなっており、ゲインは照射部主制御回路20から直接与えられる信号により制御される。照射フォーカス切換え時など、照射超音波中心周波数以外の不要信号成分が多く生じる時間帯には、このゲインを落としてアンプの飽和を避ける。受信フォーカス回路22では、照射焦点域内に受信系の空間分解能に相当する間隔において配列された複数の焦点に収束するフォーカス回路を並列に持ち、キャビテーションにより放射される $f_0/2, f_0/3$ などの分調波成分あるいは $2f_0, 3f_0$ などの高調波成分の超音波の発生および発生位置を検出し、表示回路18に信号を与える。第1図(b)は表示回路における表示画面を示しており、上記の検出されたキャビテーション発生位置は表示画面27上に27-6のように表示される。キャビテーションの位置および大きさの情報は、また、照射主制御回路20へ与えられ、あらかじめ設定された基準より大きいと判定されれば、照射フォーカスが切換えられ、その位置に音圧極大が移動される。並列処理フォーカス回路を少ない数もちい、それぞれの焦点を照射焦点域内において走査するよう構成することにより受信フォーカス回路22のコスト低減をはかることもできる。

第1図(a)の4は撮像用アレイ型超音波送受信探触子であり、23はそれを探触子面に垂直な軸のまわりに回転させる回転機構であって、照射目標の位置ぎめに必要な複数の超音波エコー断層像27-1および27-2を得ることまでできる構成となっている。探触子4のそれぞれの素子は、送受信アンプ25を介して送信制御回路24と受信フォーカス回路26に接続されている。得られたエコー断層像は第1図(b)の27-1および27-2のように表示される。すなわち、照射焦点マーク27-4と複数断層像の断層面の交線27-5およびキャビテーション検出位置マーク27-6と重畳されて、互いに区別できる色調により、表示回路18の制御のもと表示画面27上に表示される。良好な画像分解能を得るため、探触子4超音波数帯域 $2f_0$ 以上とする。キャビテーションにより放射される $2f_0, 3f_0$ などの高調波成分は探触子4により検出されるよう構成してもよい。

エコー断層像27-1および27-2による超音波照射対象部位の観察から、対象部位の呼吸による運動が無視できず、問題となる場合には、受信フォーカス回路26から照射部主制御回路20へ与えられる信号をもとに、照射フォーカスを対象部位の運動にあわせて移動するよう制御する。対象部位の運動が大きすぎて、照射フォーカス可能

範囲を越えていたり、トラッキングが困難な場合には、呼吸検出部29から照射部主制御回路20へ与えられる信号をもとに、超音波照射時期を呼吸に同期させ、呼吸時相のあめ一定範囲内においてのみ超音波照射を行なうよう制御する。

第1図(a)のうち15~17は、薬物投与と超音波照射の連携を支援する機構である。この部分は第4図にさらに具体的に示されている。透明容器11には、超音波照射により抗癌活性化点適用薬物10が入っており、フレキシブル・チューブにより注射針14に通じている。薬物流量については、光学式液滴カウンタ12からの出力を流量演算部15に入力し、単位時間あたりの流量を体内薬物濃度算出部17に入力する。点滴薬物の薬剤名・投与方法、患者の氏名・体重・身長・年齢・血中蛋白濃度、ならびに治療対象部の臓器名・部位・主要の種類などの情報は、キー入力手段19から体内薬物濃度算出部17に入力される。点滴開始以前に投与された薬物に関しても、上記投与薬物情報に加えて、投与時刻などの情報をキー入力手段19より体内薬物濃度算出部17に入力される。体内薬物濃度算出部17では、これらの入力情報をもとに治療対象部位ならびにその周辺部位の薬物濃度を、薬物動態理論に基づいて過去・現在・未来にわたって数値計算により推定し、その推定値を表示回路18に与え、結果が表示画面27上に、第1図(b)の27-3のように表示される。表示されるグラフには現在時点マーカ27-7をあわせて表示する。現在時点までの体内薬物濃度を体内各部位における超音波照射量との両情報から「薬物動態学的超音波ドーズ量」が算出され、表示画面27に、あわせて表示される。また、体内薬物濃度推定値と治療計画に予定していた値との差が、あらかじめ設定した値よりも大きいと自動判定されると、薬剤用ポンプ13の圧送量が圧送量制御16を通じて制御され、予定値に近づけるよう作動する。

第1図(a)にもどって説明を続けると、キー入力手段19は、磁気式または光学式ディスクあるいはICカードなどの記録手段を具備しており、患者ならびに薬物投与方法に関する各情報に加えて、上記「薬物動態学的超音波ドーズ量」を記録し、患者の将来の診断・治療のための記録情報とする。

照射対象臓器に流入あるいはそれから流出する血管の数が多くない場合には、撮像用送信ならびに受信フォーカス回路24ならびに26の焦点位置をとともにその血管にあわせ、受信フォーカス回路26の出力をドブラ信号処理部28によって処理することにより、血流速を求め、血管径から対象臓器の単位時間あたり血流量の概略値ならびにその時間変化を求めて、体内薬物濃度算出部17に与える。体内薬物濃度算出部17では、その情報を用いて、対象臓器における薬物濃度推定値を補正する。対象臓器そのものの血流量計測が困難な場合には、腹部大動脈血流など、より全身的な血流量の時間変化を計測し、体内薬

物濃度算出部17にそれを与え、推定薬物濃度の補正に用いる。

第4図の点滴用薬物10には、ヘマト・ボルフィリンのように光化学反応を起こしやすい薬物を使うこともあるので、光学式液滴カウンタ12に用いる光源は、必要最小限の強度のものとする。また、透明容器11には、必要ならば遮光カバーをかけて、光による薬剤の経時変化を防ぐ。

次に、第2図(a)、(b)を参照して、本実施例の超音波アプリータ部をさらに詳しく説明する。第2図では、例として、幾何学的焦点Fを有する16セクタ、2トラックのアレイ型アプリータを示しており、第2図(a)は平面図、第2図(b)は断面図である。

第1図に1-1、1-2等で示した超音波照射用トランスデューサ素子は第2図(a)でわかるように2重円状に配列する。この素子の電気音響変換材料にはチタン酸鉛系の圧電セラミックスを用いている。これらの素子は第2図(b)に示すようマグネシウムを主成分とする軽金属より成る音響整合層5に高分子としては熱膨張率の小さなエポキシ系特殊接触剤を用いて接着されている。上記材料の代わりにジルコン酸・チタン酸鉛系圧電セラミックスやアルミニウムを主成分とする軽金属を用いることもできる。音響整合層を有しているために、照射可能な超音波周波数範囲は、音響整合層なしの場合よりも広く、0.5~1MHzとなっており、感度は多少落ちるが、さらに広い周波数範囲における超音波の受信も可能である。整合層5は、超音波照射面側が幾何学的焦点Fを中心とする球面の一部を成す凹面となっており、背面側が圧電セラミックス素子を接着するために研磨された多面体状となっている。この軽金属製音響整合層5は、熱伝導性が良好であるので超音波照射時の圧電セラミックス素子の冷却に有効であり、さらに、各圧電素子の接地電極としても働いている。また、整合層5は、アプリータ・ハウジングの一部を形成しており、超音波照射時の発生する熱を奪うための冷却用流体通路6が設けられ、体表との音響カップリングを容易にするための脱気入り水袋7が取り付けられている。

アレイ中央部の円形の穴には、撮像用超音波探触子4がおさめられている。探触子構造は超音波診断装置に用いられているものと同等であり、この実施例の使用超音波周波数は2~4MHzである。1次元アレイ探触子1個により複数断面の撮像を可能とするため、探触子4は、アプリータ・ハウジング5に対し、アプリータの中心軸まわりに回転可能となっており、その回転は、回転機構23により行なわれる。

本実施例では、アプリータの幾何学的焦点距離は12cmであり、アレイは外径 $2r_2 = 12\text{cm}$ 、内径 $2r_0 = 4\text{cm}$ 、2つのトラックを区切る円の直径 $2r_1 = 8\text{cm}$ である。アレイ面上に極座標 $(r, \theta)$ をとり、n番目の素子中央の角度座標を $\theta$ 。とおき、i番目のトラックのn番目素子の駆



動信号を $A_i(\theta)$ とにおいて、本発明の音場形成方法を以下に詳しく説明する。

駆動信号の位相がアレイにそって1周あたりM回転するような信号

$$A_i(\theta) = A_0 \exp j(M\theta - \omega t) \quad (1)$$

により各素子を駆動すると、幾何学的焦点面上にM次ベッセル関数を用いて近似される音場が形成される。例として、超音波周波数0.5MHz、 $M=1$ の場合に幾何学的焦点面上に形成される音場の強度分布を第5図A.に示す。第5図A.の音場を用いて、気体を溶存する水または生体10 に対して超音波照射をしばらく続けると、図中央の凹部、すなわち、音圧極大に囲まれた音圧極小付近にキャビテーションが生成され成長し安定的となる。その時点をとらえて、上記音圧極小の位置に音圧極大を持つ第5図B.のような音場へ、短時間のうちに切換えて超音波照射を行なうと、安定的なキャビテーションは圧壊され、代わって、薬物活性化に有用な多数の微小なキャビテーションが、しばらくの間、音圧極大近傍で生成・圧壊を繰り返す。第5図B.では、全素子同位相の駆動信号、すなわち、(1)式において $M=0$ とおいた信号により全20 素子を駆動し、幾何学的焦点Fの位置に照射音場の焦点を形成した。

超音波パワー分布が同じM次ベッセル関数により近似される音場には、Mが正のものと負のものと2通りであり、それぞれ波面回転方向が第6図(A)、(B)のように異なる。これを共役音場と呼ぶことにする。この共役音場は、超音波パワー分布が同じであっても、波面の傾きが異なるため生体など不均一媒体中では、キャビテーションが安定的となる点の位置が異なる。従って、共役音場を互い違いに用いて超音波照射を行なうことによっても、きわめて能率の良いキャビテーションの生成・圧壊を行なうことが出来る。

キャビテーションの生成・圧壊を利用して音響化学作用を能率よく行なわせるために重要なもうひとつの要素は、複数の音場を切り換える時間間隔である。これを調べるために、沃化カリウム水溶液に澱粉と四塩化炭素を加えた系を用い、超音波照射により生じる化学反応により析出する沃素によって水溶液が紫色に変わることを利用して吸光度の変化から反応速度を求めた。音場は、簡単のため、第5図(B)の単純フォーカスの音場を継続して用いた。1種類の音場を断続照射すると、最適に選ばれた複数種類の音場を切り換えた場合には及ばないものの、連続照射した場合に比べて、はるかに速い反応速度が得られる。また、その断続周期の最適値は、複数種類の音場の切り換え周期の最適値におよそ対応する。断続照射における断続時間と休止時間の長さを1:1として実験を行なった結果を第7図に示す。横軸は、バースト波継続時間の対数スケール表示である。効率の良い反応のためには、バースト波継続時間は0.01msec以上10msec以下であることが必要であり、0.05msec程度以上2msec

程度以下が望ましいことがわかる。

また、バースト波継続時間がある長さ $T_0$ 以下のとき、反応速度が急激に低下することを利用して、反応の空間的選択性を更に向上させることもできる。すなわち、トランスデューサを複数の部分に分け、トランスデューサの異なる部分からの超音波照射により、焦点の位置および音圧分布が実質的に同一な収束音場を形成し、トランスデューサのひとつの部分からの超音波照射の継続時間を上記 $T_0$ よりも短くなるように切り換えることにより、10 照射継続時間を、焦点では $T_0$ よりも充分長く、焦域以下では $T_0$ よりも短くして、超音波パワー密度の違い以下にも、反応の空間選択性の要素を得るものである。

第2図のトランスデューサを用いた具体的実施例について第8図を用いて説明する。まず、アレイトランスデューサを図(A)中太線で囲んだ部分30-1, 30-2, 30-2とそれ以外の部分に分け、太線で囲んだ部分のみを駆動して超音波を照射すると、焦点面には図(B)にその強度分布を示す収束音場が形成される。30-1, 30-2, 30-3は、トランスデューサの中心に関して点対称の部分トランスデューサと相補的となるよう選んであるため、部分トランスデューサ送波による焦点のビームの崩れはよく抑えられている。つぎに、送波に用いる部分トランスデューサ30-1, 30-2, 30-3を、上記 $T_0$ 程度以下の時間間隔で、トランスデューサの中心のまわりに回転させるか、相補的部分トランスデューサと交互に用いるかして、トランスデューサのすぐ下では、照射継続時間が $T_0$ よりも短くなるようにする。こうしても、図(B)中央の焦点のビームは、実質上変化がなく、この部分においてのみ化学反応が進むようにすることができる。

30 生体内は音響的にも完全に均一ではないので、第5図A.のような音場の超音波照射を行なうことにより生ずる安定的なキャビテーションの位置は、正確に音圧極小の位置であるとは限らず、多少ずれた位置に生ずることもある。第2図の超音波照射用アレイの例では、幾何学的焦点上Fのまわりに $\pm 8\text{mm}$ 程度は、グレイティング・ローブなどの不要音場を形成することなく、第5図C.およびD.に示すように、焦点を移動することができる。従って、安定的なキャビテーションが図中央部から多少ずれて生じても、その位置を前記の手段により検出することができれば、キャビテーション位置そのものに音圧極大を形成することができる。

第5図B., C.およびD.は、また、照射用トランスデューサをキャビテーション検出用受信トランスデューサとして用いたときの、空間応答関数とみることもできる。ただし、着目超音波周波数が0.5/n MHzのときは、距離の目盛りをn倍にして読み、0.5xn MHzのときは、目盛りを1/n倍にして読まなければならない。従って、分調波成分によりキャビテーションを検出しようとするときには、高い検出位置精度は期待できないが、広い範囲にわたって走査することができ、一方、高調波成分により



検出しようとするときには、走査可能範囲は広くないが、高い検出位置精度が得られる。

照射フォーカスの設定、安定的キャビテーションの検出、照射フォーカスの変更などの一連の動作のためのアルゴリズムの一例のフローチャートを第9図に示す。この例では、同一フォーカス条件による照射継続時間があらかじめ設定したある基準値を越えても安定的なキャビテーションを生じない場合には、音圧極大・極小近傍の気体溶存量が不足であると判定して、自動的に照射フォーカス条件を変更し、音圧極大・極小の位置を移動させる。なお、第5図の例では、A.の音場、B.の音場ともに同じ超音波周波数を用いて形成したが、A.の周波数をB.の周波数よりも相対的に低くしてもよい。よりキャビテーション生成に有効な低い周波数の超音波によりキャビテーション生成をはかり、空間的にエネルギーを集中しやすい高い周波数の超音波によりキャビテーション圧壊をはかるわけである。

駆動信号がアレイ上で定在波的振幅分布を持つような信号

$$A_1(\theta) = A_0 \cos M\theta \exp(-j\omega t) \quad (2)$$

あるいは、

$$A_1(\theta) = A_0 \sin M\theta \exp(-j\omega t) \quad (2)$$

により各素子を駆動すると、その強度分布が第10図A.およびB.に示されるような音場が幾何学的焦点面上に形成される。これらは、 $M=2$ の場合について示したものであり、A.が(2)式の駆動信号、B.が(3)式の駆動信号により形成される音場の図である。ただし、ともに、式中の $\cos$ 関数・ $\sin$ 関数を矩形関係で近似した信号により各素子を駆動した。A.の音場の音圧極大に挟まれた音圧極小の位置にB.の音場の音圧極大が位置し、また、その効に、B.の音場の音圧極大に挟まれた音圧極小の位置にA.の音場の音圧極大が位置している。このような音場を、A.からB.へ、B.からA.へと、適当な時間間隔をおいて切換えながら照射すれば、A.の音場により生成された安定的なキャビテーションがB.の音場により圧壊され、また、その逆に、B.の音場により生成された安定的なキャビテーションがA.の音場により圧壊され、薬物活性化に有効なキャビテーションの生成・圧壊を能率良く行なうことができる。同様に、 $M=4$ の場合に形成される音場の強度分布を第11図A.およびB.に示した。 $M=2$ の場合にくらべ、より広い領域にわたり超音波照射による薬物活性を行なうのに適した音場のペアである。

第12図に、本実施例の超音波照射およびキャビテーション検出はタイムチャートを示す。上記のような関係にある2つの照射音場を形成するための駆動信号の振幅のタイムチャートをA.およびB.に示す。それぞれ $T_1$ および $T_2$ の時間継続して照射を行ない、両者の間の切換えは電子制御により迅速に行なう。キャビテーション検出のための受信アンプ5-1〜5-NのゲインのタイムチャートをC.に示す。照射フォーカス切換え前 $T_1$ から切換え後

$T_2$ までの間は、ゲインを落としてアンプの飽和を避ける。撮像用探触子4の送信駆動信号振幅および受信アンプのゲインのタイムチャートをそれぞれD.およびE.に示す。通常の超音波診断装置と同様に、送信パルスの時間間隔 $T_3$ は、探触子から着目部位まで超音波が往復するに関する時間よりも長くとり、受信アンプ・ゲインはエコー源の距離に応じて時間の関数として制御する。一方、探触子4を、キャビテーションから放射される高調波成分を受信する受動的なキャビテーション検出手段として用いるときには、C.と同様のゲイン制御を行なう。安定的キャビテーションの生成を検出する機構を省略する場合には、照射音場切換えの時間間隔 $T_1$ および $T_2$ を前述のように0.01msec以上10msec以下の範囲で適切に選択すれば、薬物活性化を能率的に行なうことができる。

また、第12図中には示さなかったが、心機能に問題のある患者に対しては、第1図中に29として心電検出器を用い、収縮期直前を避けて第1の照射手段から第2の照射手段への音場切換えを行なう。さらに問題のある場合には、収縮期直前から収縮期直後にかけて治療用超音波の照射を短期間休止する。

矩形アレイを用いる、本発明のもう1つの実施例の超音波照射用アレイ・アプリケーションを第3図に示す。図中、同機能・同名称の部分には、第1図・第2図と同じ番号を与えた。短辺4cm長辺16cmの矩形のアレイは $3 \times N_1$ 個の素子に分割されており、3分割された両端の素子は互いに電気的に接続されている。アルミニウム合金製の音響整合層5の照射両側は円筒面の一部を成しており、その凹部は、音速が水と同程度か、より遅い高分子材料制音響の充填材8により充填され、表面は平面または凸面となるよう形成されていて、全体として線分 $F'F''$ に収束する幾何学的フォーカスを形成している。長辺が $N_1$ 分割されているだけでなく短辺が3分割されているので、短辺側フォーカスに関しても深さ方向の焦点移動が可能となっている。

長辺16cmのうち幅12cm分を開口として用い、周波数0.5MHzの超音波を、開口の正面、距離12cmの位置に収束照射することにより形成される音場を以下に例として示す。第13図B.は、各素子から焦点までの音波伝播時間に相当する位相差を持つ信号により各素子を駆動する通常の収束方法により形成される音場の焦点面上の強度分布である。これに対し、幅12cmの開口を幅6cmずつ2分割し、分割された一方の位相を他方に対し反転した信号により各素子を駆動すると、第13図A.に示すような強度分布を有する音場が形成される。第5図の例と同様、A.の音場の音圧極大に囲まれた音圧極小の位置に、B.の音場の音圧極大が位置し、A.の音場を用いた超音波照射によりその音圧極小付近に生ずる安定的なキャビテーションをB.の音場により圧壊するのに適した音場の組み合わせとなっている。また、第5図C.およびD.の例と同様、長辺右向に偏向する収束を行なうか開口を移動することに

より、B.の音場のような単一焦点の長辺方向の移動も容易である。第14図は、第13図A.の音場と同様の収束方法により形成した音場を長辺方向に移動した例である。第14図のA.とB.、B.とC.、C.とD.、D.とE.の音場の間には、第10図、第11図のA.とB.の音場の関係と同様、一方の音圧極小の位置に他方の音圧極大が位置し、また、その逆に、一方の音圧極大の位置に他方の音圧極小が位置する関係となっている。従って、適切な時間間隔をおいて、A.→B.→C.→D.→E.→D.→C.→B.→A.→……のように音場を切換えて超音波照射を行なえば、より広い領域にわたって薬物活性化をはかることができる。

また、図中(B)と(D)の音場の組み合わせように、特に、一方の音場のゼロ点に、一方の音場の音圧極大が位置するわけではないが、焦域に重なりのある複数種類の収束音場を、前述の適切な時間間隔により切り換えて照射することによっても薬物の活性化をはかることができる。

これまで述べたような超音波照射による、脱気水中にいたポリスチレン製試験管に入った懸濁液中の腫瘍細胞に対する殺細胞効果を調べた結果を第15図に示す。用いた細胞は、ザルコーマ180であり、生存細胞数は、一定量のサンプル中の数を顕微鏡下で数えることにより求めた。ヘマト・ボルフィリンを重量濃度5%まで加えた群、超音波照射のみを行なった群、ヘマト・ボルフィリン添加後超音波照射を行なった群の腫瘍細胞の生存率を時間の関数として、それぞれ、31,32,33に示した。ヘマト・ボルフィリン単独では全く殺細胞効果がなく、超音波照射単独でも殺細胞効果は大きくないが、両者を組合

$$B(t) = \frac{D}{V} \cdot \frac{k_A}{k_A - k_E} (e^{-k_E t} - e^{-k_A t}) \quad (4)$$

により与えられる。ここで、投与時における血中濃度  $B(0) = 0$  とおいた。式中、薬物分布容量  $V$  は、患者の体積にほぼ比例する量であるが、薬物の蛋白結合性によっても影響される量である。また、同じ体積の患者であっても、身長が大きいと、一般に体重・体積にしめる骨格などの割合が大きく、薬物分布容量  $V$  は相対的に小さくなり、逆に、血中蛋白の少ない患者や年令の若い患者では、相対的に大きくなる。従って、キー入力された患

$$C(t) = \int_0^t B(t-u) k_1 e^{-k_1 u} F_T / F_B du$$

により与えられる。ここで、投与時における腫瘍中濃度  $C(0) = 0$  とおいた。薬物非結合率  $F_B$ 、 $F_T$  は、主として薬剤により決まる量であるが、患者の血中蛋白濃度、腫瘍のある臓器および部位、原発性か転移性かなどの腫瘍の種類などの影響を受けるので、キー入力された情報をもとに値を補正して用いる。腫瘍血流量  $k_1$  は、腫瘍の

とせると、60秒間で細胞数が1/3程度に減少し、大きな殺細胞効果が発現した。同様の、超音波照射による殺細胞効果の発現は、プロト・ボルフィリンについてもみとめられる。ボルフィリン系化合物ではないが、同じくキレート生成能をもつ化合物であるメチレン・ブルーについて観測された。また、同じくキレート生成能をもつ化合物であるアルキル化剤のアドリアマイシンについて、同様の実験を行なったところ、第16図に示すような結果を得た。超音波照射による薬物の殺細胞効果の発現は、ヘマト・ボルフィリンは、やや劣るもの顕著なものがある。アドリアマイシンは、単独でも殺腫瘍細胞作用を持つことが知られているが、この実験のような1分という短時間では、その作用は検出されなかった。従って、超音波照射によるアドリアマイシンの殺細胞効果発現は、薬物単独の殺腫瘍細胞作用とは、独立のものであると結論できる。このような殺細胞効果発現は、ダウノマイシンなど他のアルキル化剤にも共通のものである。さらに、化学構造が全く異なり、殺細胞の作用機序も異なる考えられるが、ビタミンCとして知られるアスコルビン酸塩についても同様の効果の発現がみとめられた。

本発明の薬物投与と超音波照射との連携を支援するシステムにおける体内薬物濃度の算出方法について、超音波照射の一定時間前に上記のような薬物をあらかじめ投与しておく場合を例にとり、以下に説明する。

投与部位から血中への薬物移行定数を  $k_a$ 、薬物の血中からの消失速度を  $k_e$  とし、薬物投与量を  $D$ 、薬物分布容量を  $V$  とする。投与時刻を  $t = 0$  とおくと、血中濃度  $B(t)$  は、

※者に関する情報や薬剤名をもとに、体積値に補正を加えて薬物分布容量  $V$  を求め、(4)式の計算を行なう。腹部大動脈血流など全身的な血流量の時間変化が計測される場合には、それを用いて  $k_a$ 、 $k_e$  を行なって(4)式の計算を行なう。

血中および腫瘍中の薬物非結合率を、それぞれ、 $F_B$  および  $F_T$  とおき、単位時間単位体積あたりの重用血流量を  $k_1$  とおくと、腫瘍内薬物濃度  $C(t)$  は、

$$-k_1 u F_T / F_B$$

(5)

ある臓器および部位、原発性か転移性かなどの腫瘍の種類により決まる量であり、キー入力された情報をもとに値を決定して用いる。治療対象腫瘍に流入あるいは流出する血管の数が多くなく、その血流量が超音波エコー信号のドブラ信号処理などを用いて計測される場合には、より高い精度で  $k_1$  を決定することができる。腫瘍に流入

・流出する血流量の代わりに、より全身的な血流量の変化が計測される場合でも、 $k_t$ を補正するための情報として有用である。なお、(5)式を導くとき、超音波照射により腫瘍において投与薬物が他の物質に変化して濃度が減少する効果や、超音波照射と投与薬物の効果により腫瘍の血管系が変化を受けることの影響は無視した。

また、腫瘍以外の組織の中の薬物濃度も、(5)式と同様の式を用いて算出できるので、多少なりとも超音波\*

$$D_u(t) = \int_0^t G(I(t)) \cdot H(C(t)) dt \quad (6)$$

ここで、GおよびHは、それぞれ、超音波照射強度および腫瘍内薬物濃度を、実効強度および実効濃度に変換する関数である。超音波照射強度も腫瘍内薬物濃度も、あるしきい値を越えたところから効果が発現し、さらに大きなあるしきい値を越えたところで効果が飽和的となるので、これを補正して換算することにより、治療の量的めやすとする。

#### 【発明の効果】

以上説明したように、本発明の薬物を治療対象患者に投与し、本発明の治療計画支援システムを利用して連携良く、本発明の超音波照射装約により治療対象部位において選択的かつ能率的にキャビテーションの生成・圧壊を行なう音場を形成すれば、上記薬物を治療対象部位において局所的に抗癌活性化できるので、副作用の少ない効果的な癌治療を実現することが可能となる。

なお、本発明の実施例の説明では、特に2種類のレイ型超音波アブリケータを用いた場合について詳しく説明したが、本発明の適用範囲はこれらに止まることはない。例えば、上記超音波アブリケータの説明では、キャビテーションを生成・圧壊するための複数種類の収束音場を、同一の電気音響変換器（トランスデューサ）により形成し、収束音場のフォーカスが電子走査される場合を例に述べたが、本発明の適用範囲は、複数種類の収束音場の形成に独立の電気音響変換器を用いる場合や、収束音場のフォーカスが機械走査される場合にも及ぶものである。

また、以上の説明では、超音波照射により薬物活性化を癌治療に応用する場合につき詳しく述べたが、本発明の適用範囲はこれに止まらず、超音波照射による薬物活性化を応用した結石溶解破碎治療、同じく合成化学工業・生物化学工業などにも適用可能である。

#### 【図面の簡単な説明】

第1図(a)は、薬物投与と超音波照射の連携を支援する機能を有する本発明の治療用超音波照射装置の一実施例の全体構成ブロック図、第1図(b)は第1図(a)の表示画面を示す図、第2図(a)、(b)および第3図は、それぞれ、超音波アブリケータ部の構成の一実施例の図、第4図は、薬物投与支援部の一実施例の図である。第5図・第6図・第10図・第11図は、第2図

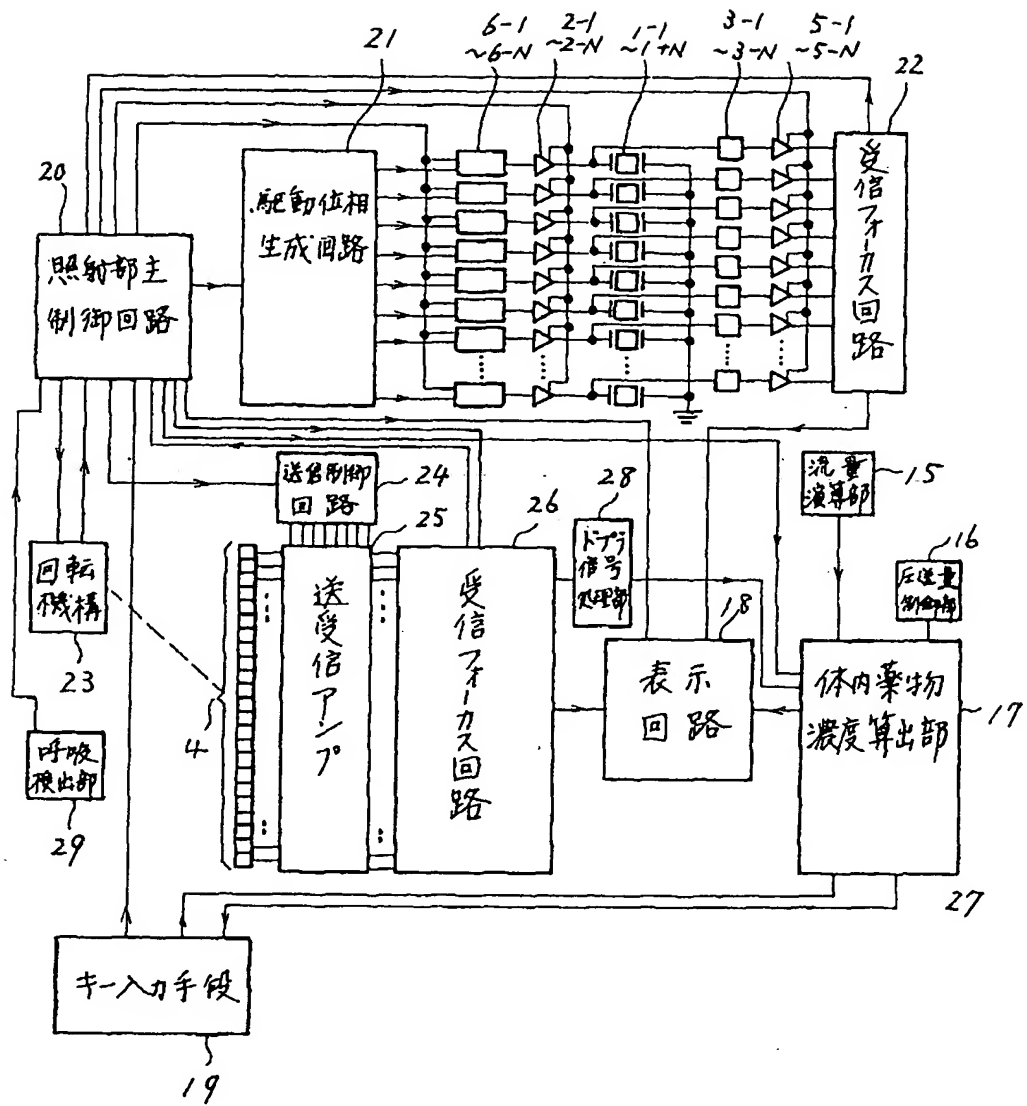
\* 照射を受ける腫瘍周辺の部位に関しては、薬物濃度を時間の関数として算出して表示し、安全性の高い治療を支援する。

腫瘍における超音波照射強度 $I(t)$ と(5)式より求まる腫瘍内薬物濃度 $C(t)$ を用いて、次式により定義される「薬物動態学的超音波ドーズ量」 $D_u(t)$ を計算し、時々刻々表示するとともに、その最終値を記録しておき、患者の将来の診断・治療のための情報とする。

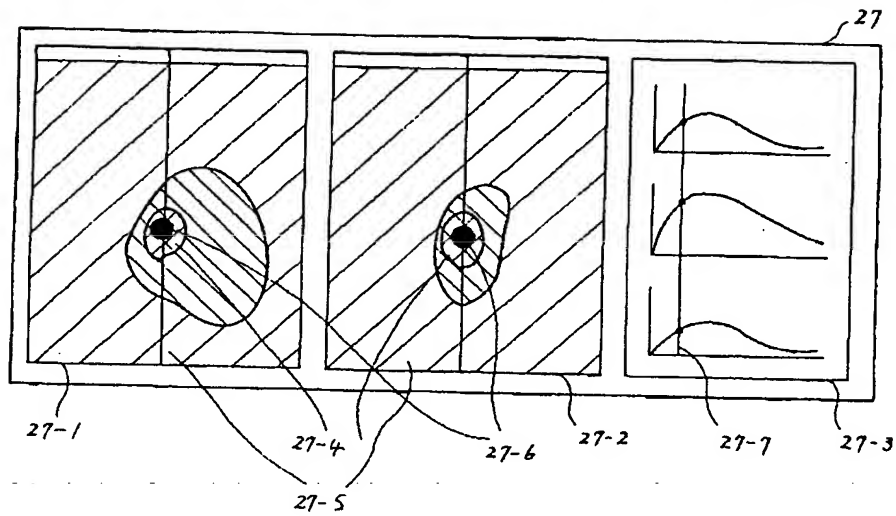
(a)、(b)の超音波アブリケータにより幾何学的焦点上に形成さる本発明実施例の音場の強度分布鳥瞰図、第7図は、バースト波継続時間を変えて超音波化学反応の速度を計測した結果の図、第8図は、部分トランスデューサとそれを用いた送波によって形成される収束音場の強度分布鳥瞰図、第13図・第14図は、第2図(a)、(b)の超音波アブリケータにより幾何学的焦点上に形成される本発明実施例の音場の強度分布鳥瞰図である。第9図は、照射フォーカス設定・安定的キャビテーション検出・照射フォーカス変更などの一連の動作のためのアルゴリズムの一例のフローチャート、第12図は、超音波照射・キャビテーション検出のタイムチャートの一例である。第15図・第16図は、超音波照射による懸濁液中の細胞に対する殺細胞効果の実験結果の図である。

1-1~1-N……照射用トランスデューサ素子、2-1~2-N……素子駆動回路、3-1~3-N……帯域除去フィルタ、4……撮像用超音波探触子、5……アブリケータ・ハウジング兼長響整合層、6……冷却用流体通路、7……音響カップリング用水袋、8……音響的充填材、10……超音波照射により抗癌活性化する点滴用薬物、11……透明容器、12……光学式液滴カウンタ、13……薬剤圧送用ポンプ、14……注射針、15……流量演算部、16……圧送量制御部、17……体内薬物濃度演算部、18……表示制御部、19……キー入力手段、20……照射主制御回路、21……駆動位相生成回路、22……受信フォーカス回路、23……撮像用探触子回転機構、24……送信制御回路、25……送受信アンプ、26……受信フォーカス回路、27……表示画面、27-1~27-2……エコー断層像、27-3……体内薬物濃度表示グラフ、27-4……照射焦域マーク、27-5……複数断層面の交線、27-6……キャビテーション検出位置マーク、27-7……現在時点マーカー、28……ドブラ信号処理部、29……呼吸検出部または心電検出部、30……部分トランスデューサ、31……ヘマト・ボルフィリン添加のみの腫瘍細胞生存率、32……超音波照射のみによる腫瘍細胞生存率、33……ヘマト・ボルフィリン添加後の超音波照射による腫瘍細胞生存率、34……アドリアマイシン添加のみの腫瘍細胞生存率、35……アドリアマイシン添加後の超音波照射による腫瘍細胞生存率。

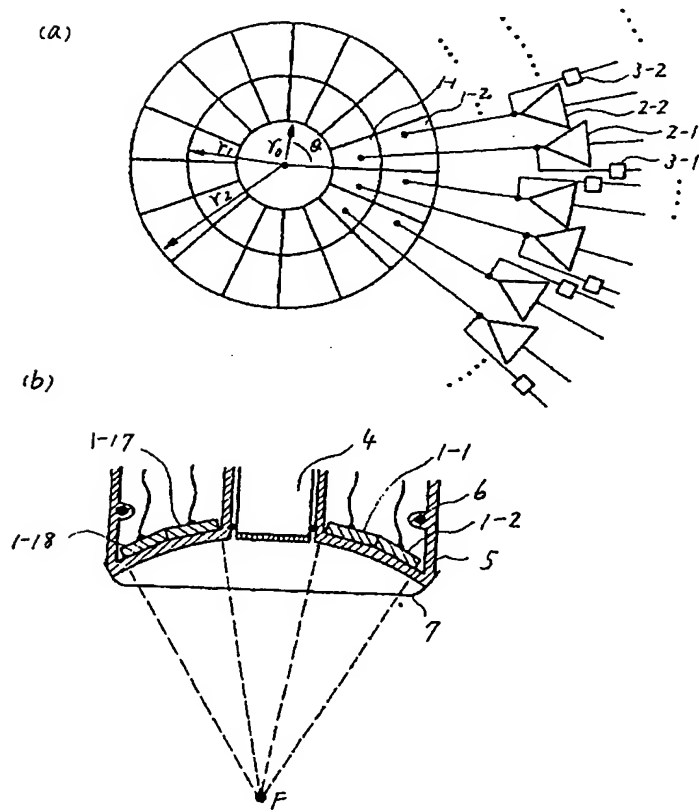
【第1図(a)】



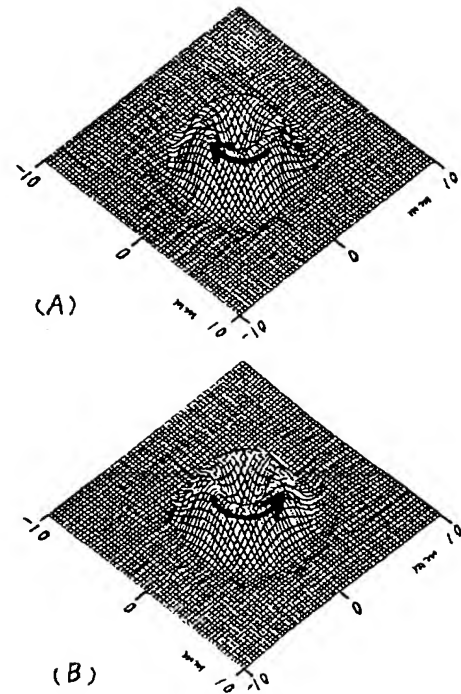
【第1図(b)】



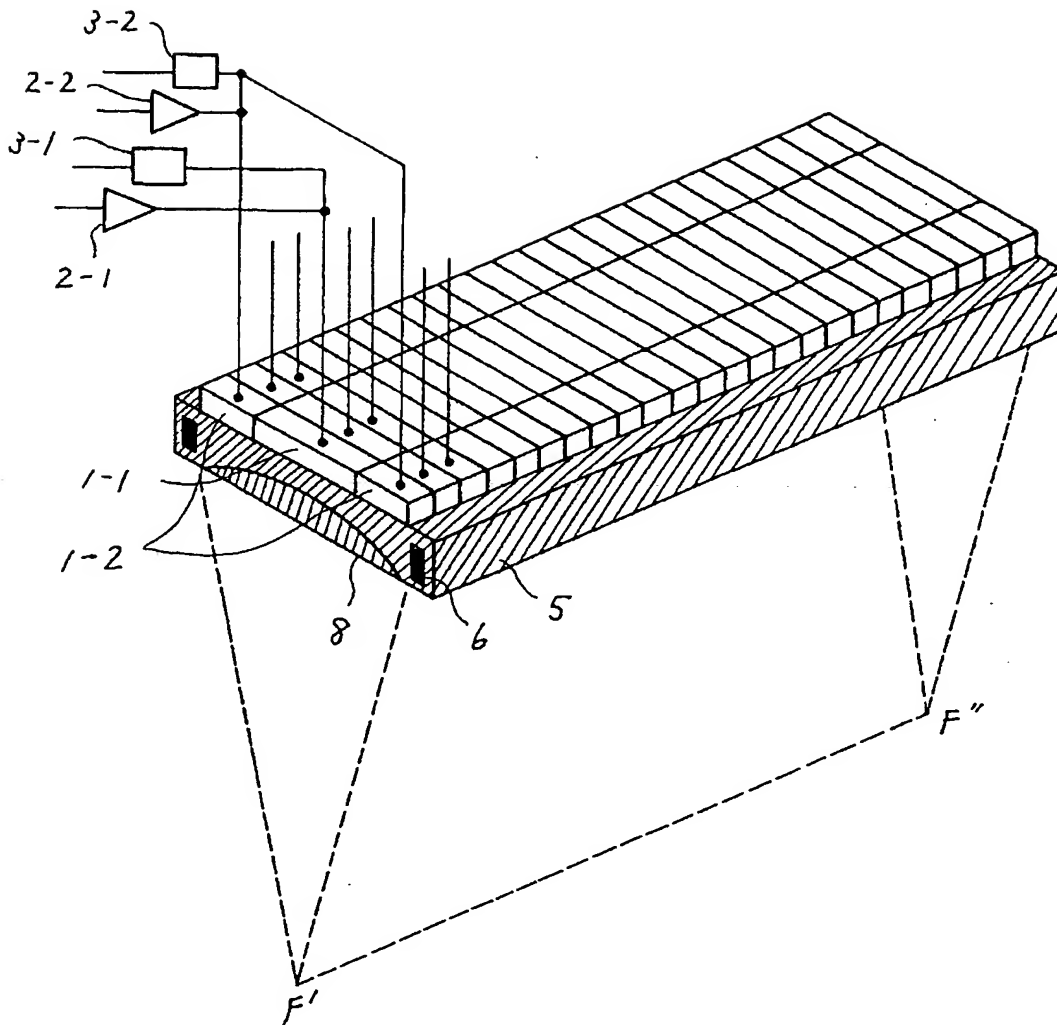
【第2図】



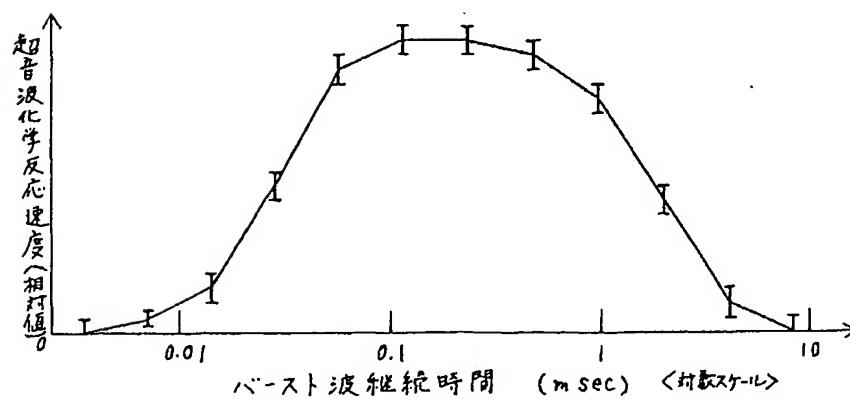
【第6図】



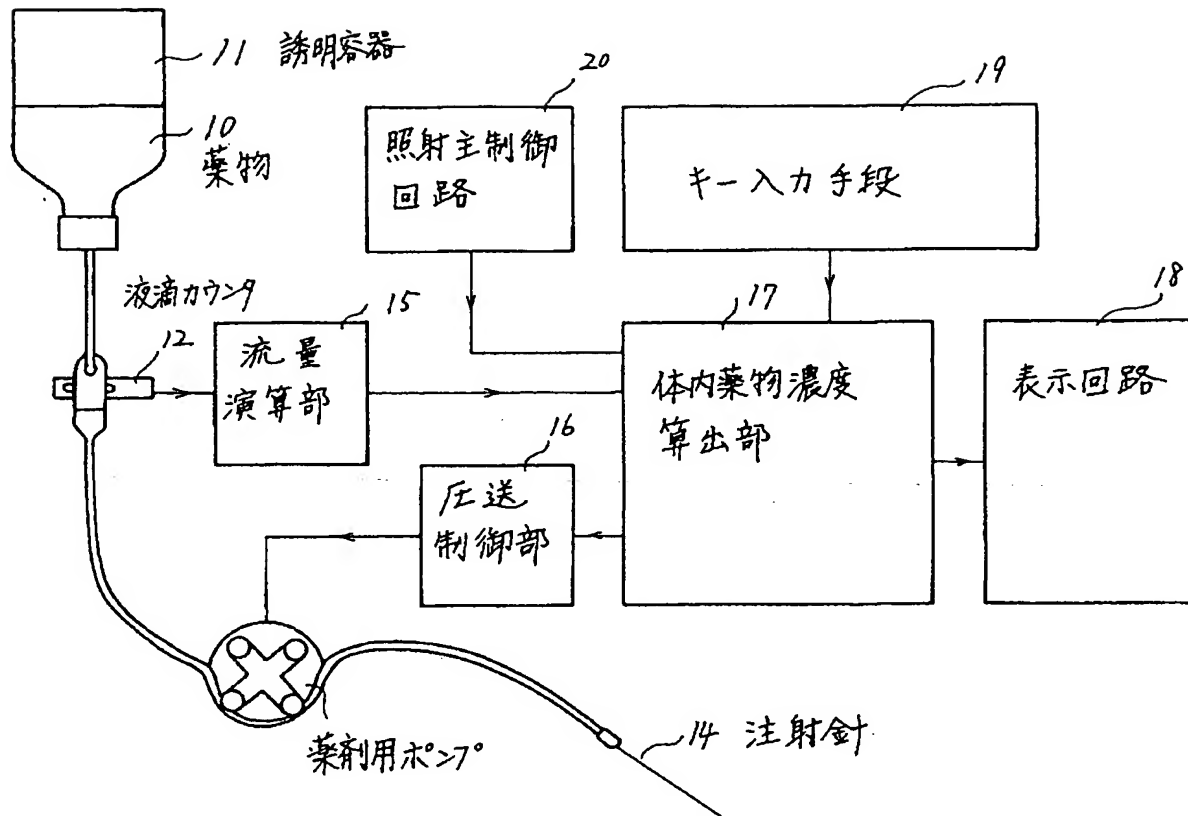
【第3図】



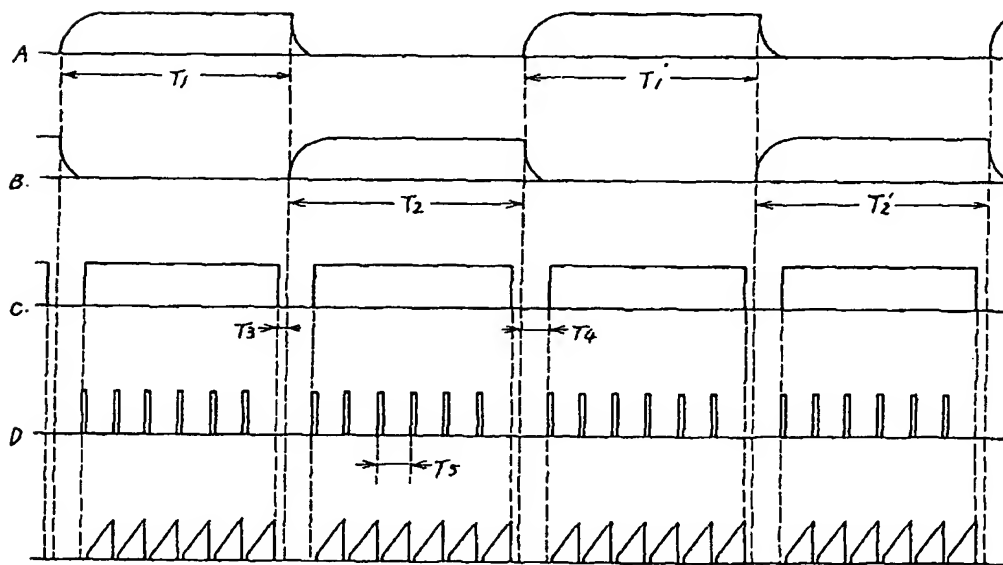
【第7図】



〔第4図〕

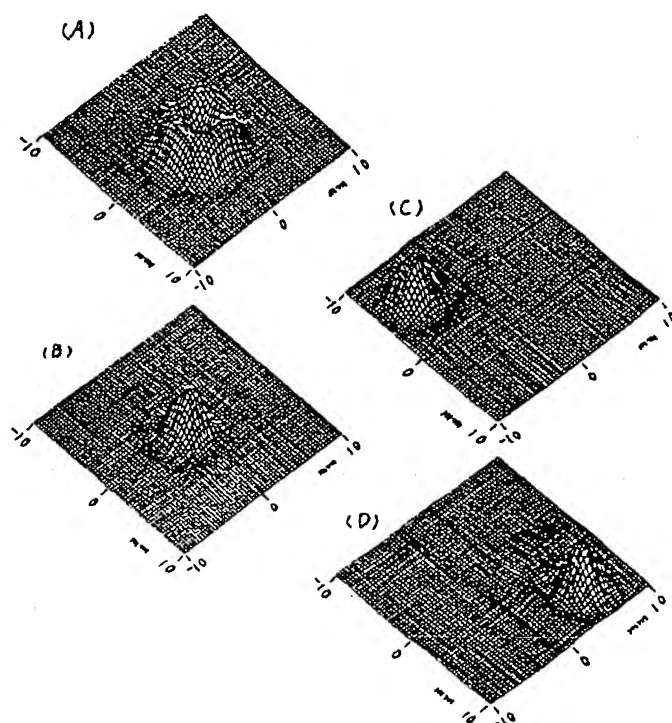


〔第12図〕

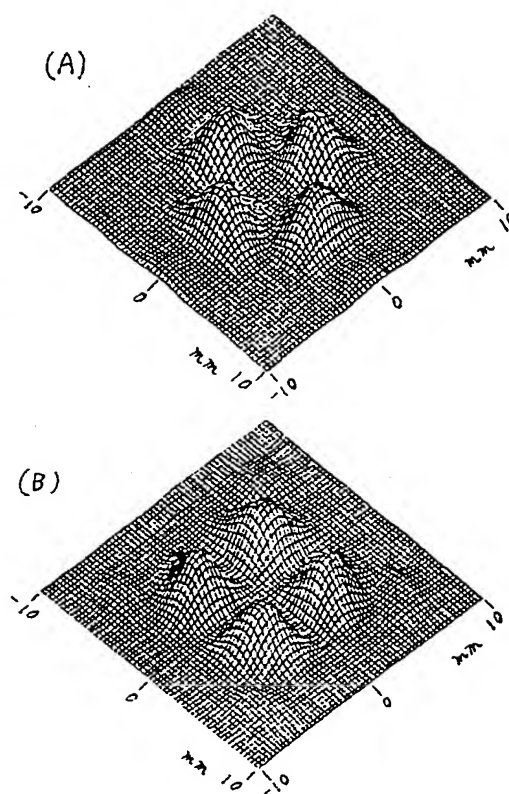




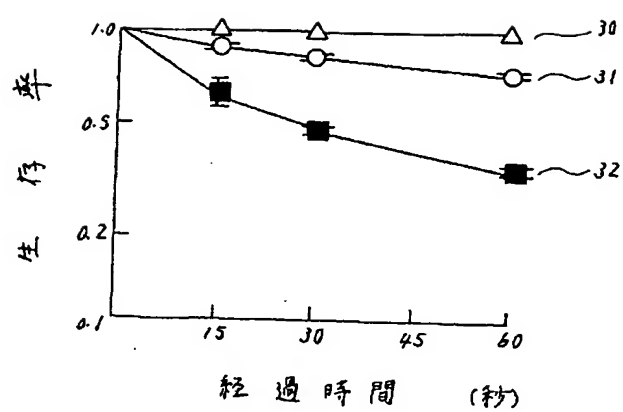
【第5図】



【第10図】

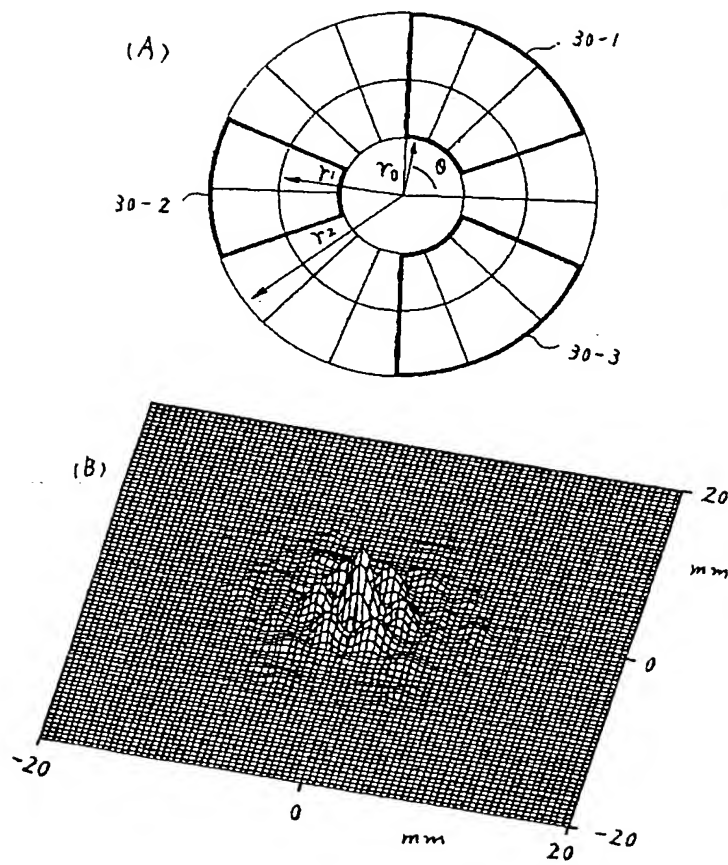


【第15図】

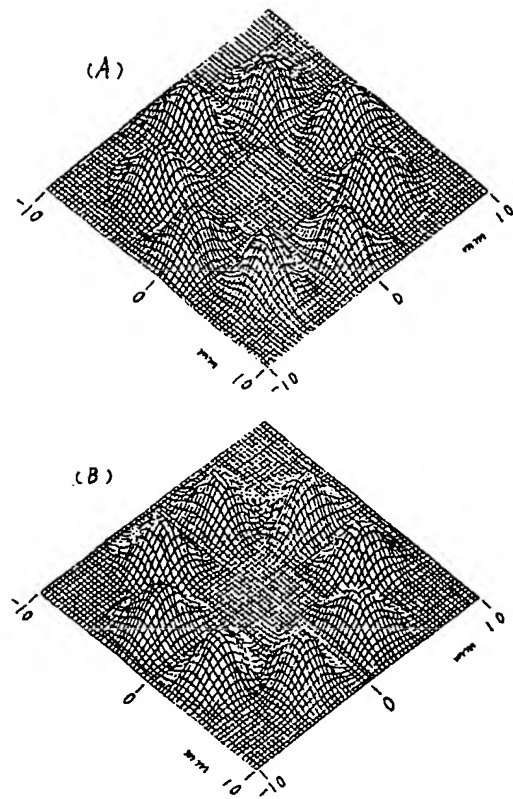


△ ヘマト・ポルフィリンのみ  
 ○ 超音波照射のみ  
 ■ ヘマト・ポルフィリン  
 + 超音波照射

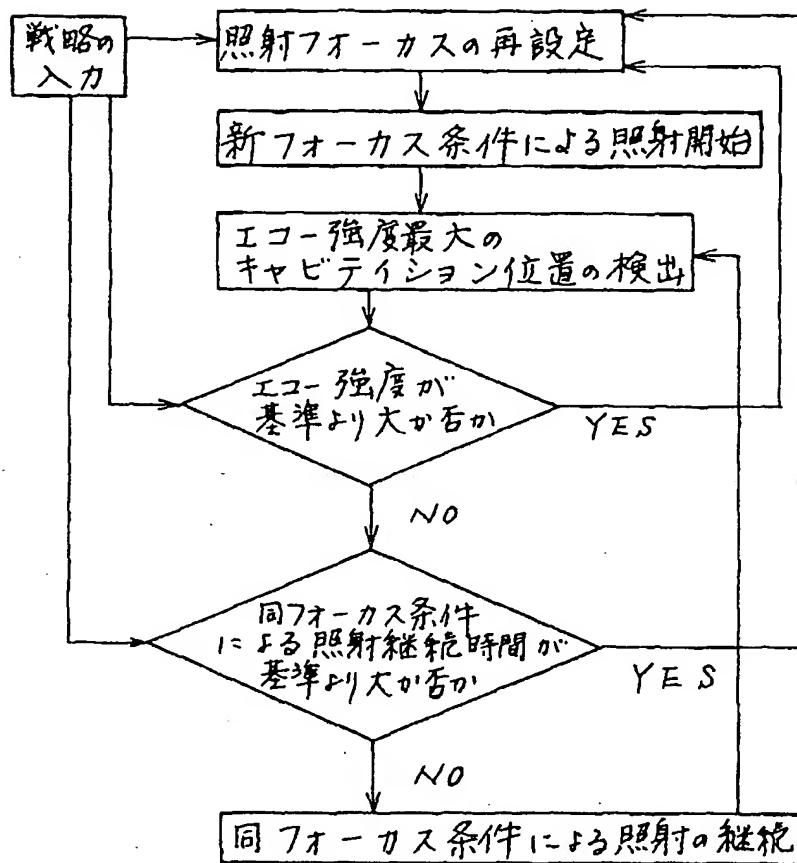
【第8図】



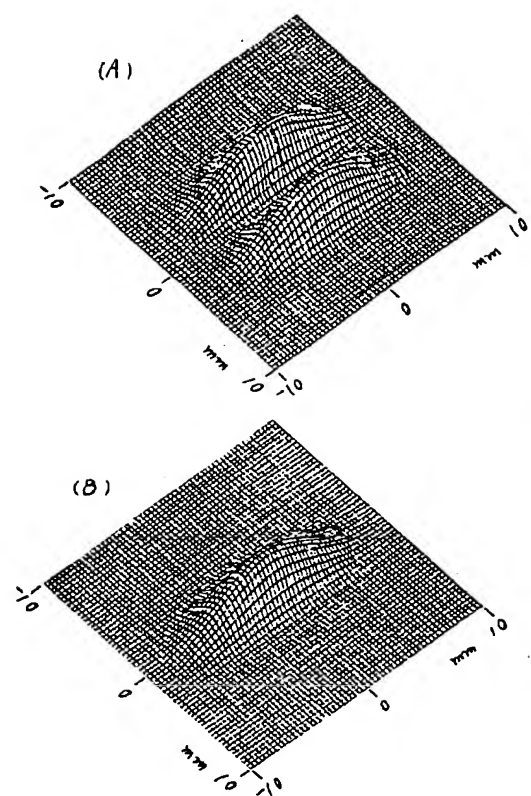
【第11図】



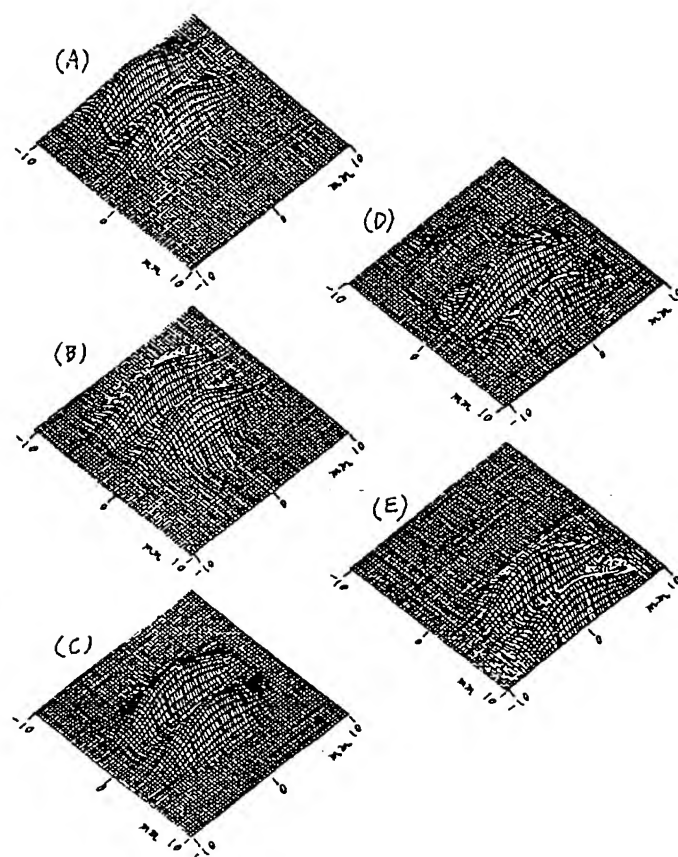
【第9図】



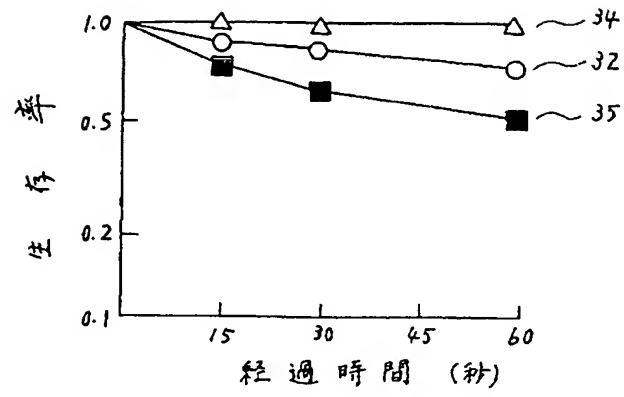
【第13図】



【第14図】



【第16図】



△ アドリアマイシンのみ  
○ 超音波照射のみ  
■ アドリアマイシン  
+ 超音波照射

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**